

⑯ 日本国特許庁 (JP)

⑪ 特許出願公開

⑯ 公開特許公報 (A)

昭58-10559

⑯ Int. Cl.³
C 07 C 161/05
// C 07 C 149/247

識別記号

府内整理番号
7142-4H
7162-4H

⑯ 公開 昭和58年(1983)1月21日

発明の数 1
審査請求 未請求

(全 4 頁)

⑯ α -クロル- β -チオスルフォーブロピオン
酸エステル塩の製造法

横浜市戸塚区上郷町2136-10

⑯ 発明者 柳生一史

川崎市幸区鹿島田958

⑯ 特 願 昭56-107928
⑯ 出 願 昭56(1981)7月10日
⑯ 発明者 江口新比古

⑯ 出願人 味の素株式会社

東京都中央区京橋1丁目5番8
号

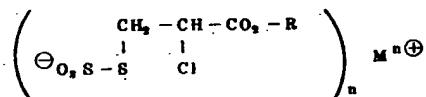
明細書

1 発明の名称

α -クロル- β -チオスルフォーブロピオン
酸エステル塩の製造法

2 特許請求の範囲

α , β -ジクロルブロピオン酸エステルあるいは
ローカロルアクリル酸エステルにチオ硫酸
塩を反応させることを特徴とする下記一般式で
示されるローカロル- β -チオスルフォーブロ
ピオン酸エステル塩の製造法。



(式中、Rは低級アルキル基、Mはアルカリ金
属、アンモニウム又はアルカリ土類金属、nは
Mによって定まる陽イオン価数で、1又は2を
示す)

3 [] 説明

本発明はローカロル- β -チオスルフォーブ

ロピオン酸エステル塩の製造法に関し、更に詳し
くは α , β -ジクロルブロピオン酸エステルある
いは、ローカロルアクリル酸エステルにチオ硫酸
塩を反応させる事を特徴とするローカロル- β -
チオスルフォーブロピオン酸エステル塩の製造法
に関する。

ローカロル- β -チオスルフォーブロピオン酸
エステル塩は例えば、これをアンモニアなどと反
応させることにより α -アミノ- β -チオスルフ
オーブロピオン酸誘導体すなわち、S-スルフ
オジステイン誘導体に変換し、次いでこれを酸で
加水分解することにより容易にD,L-システイン
更にD,L-シスチンに導くことができるから
含硫アミノ酸の合成中間体として有用な物質であ
る。

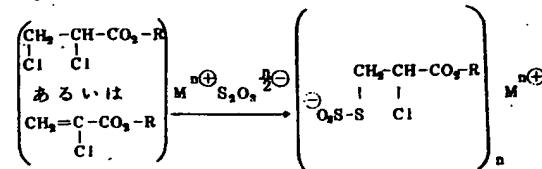
従来、 α , β -ジクロルブロピオン酸エステル
あるいはローカロルアクリル酸エステルを出発原
料に用いてD,L-システインを製造する方法とし
ては、これらにチオ尿素を作用させてS-(β -
カルボアルコキシ- β -クロルエチル)イソチオ

尿素とし、次いでこれを加水分解させて β -(β -カルボキシ- β -クロルエチル)イソチオ尿素を得、更にアルカリによる閉環反応によつて生成する2-アミノチアソリン-4-カルボン酸を加水分解する方法が知られている (H. Behringenら、Ald. 574, 140 (1951))。しかし、この公知方法は硫黄源として高価なチオ尿素を使用する上に、上述した様に工程数が多い等の欠点がある。

本発明者は α - β -ジクロルプロピオン酸エステルあるいは α -クロルアクリル酸エステルから工業的に安価に入手可能な硫黄源を使用し、DL-システィンの合成中間体を製造し得る新規な方法について鋭意研究を重ねた結果、 α - β -ジクロルプロピオン酸エステルあるいは α -クロルアクリル酸エステルに溶剤中、硫黄源としてチオ硫酸塩を作用させた場合、チオスルフォ基は選択的に、 β 位に導入され、 α -クロル- β -チオスルフォープロピオン酸エステルの塩が生成し、このものは後記参考例に示した如くDL-システィン、

DL-シスチンの合成中間体として有用であることを見い出して本発明を完成するに至つた。

本発明の方法を反応式で示せば、次の通りである。



(式中、Rはメチル、エチル等の低級アルキル基、Mはリチウム、ナトリウム、カリウム等のアルカリ金属、アンモニウム、カルシウム等のアルカリ土類金属、nはMによって定まる陽イオン価数で1又は2を示す)

本発明において、 α - β -ジクロルプロピオン酸エステルあるいは、 α -クロルアクリル酸エステルとチオ硫酸塩との反応は水性媒体中、ほぼ等モル用いて行われるが、いずれか一方を過剰に用いてもよい。エステルとしては、メチルエステル、エチルエステル等の低級アルキルエステルが好ましく使用される。又、溶媒としては、水及びアル

コール、アセトン等の親水性有機溶媒の配合溶媒系の使用が好都合である。又、チオ硫酸塩としては、特に制限されないが、例えば、リチウム、ナトリウム、カリウム等のアルカリ金属塩、アンモニウム塩又はカルシウム等のアルカリ土類金属塩等が用いられる。反応温度は室温から用いた溶媒の沸点までの範囲が挙げられ、反応時間は反応温度によつて数時間から数日間で選択される。

反応終了後、反応混合物より目的とする α -クロル- β -チオスルフォープロピオン酸エステル塩の単離は、通常の方法、例えば、溶媒を除去後、アルコールで抽出脱脂し抽出液から晶析させる等により行なうことができる。しかし、反応混合物より単離せずにそのまま次工程の反応に供してもよい。

以下、実施例並びに参考例により具体的に説明する。

実施例1

α - β -ジクロルプロピオン酸メチルエステル

7.8 g (0.05モル)を含有するメタノール45 ml-水20 mlからなる溶液と、チオ硫酸ナトリウム・5水和物12.4 g (0.05モル)を含有する水45 ml-メタノール45 mlからなる溶液を混合し、50℃で1晩加熱攪拌した。次いで反応液を減圧下に濃縮乾固し、残渣にメタノール50 mlを加え、メタノール可溶部を抽出する操作を2回くりかえした。メタノール不溶部は未反応のチオ硫酸ナトリウム・5水和物が主であることを赤外線吸収スペクトルで確認した。メタノール抽出液を合せ、活性炭0.5 gを加え、脱色槽過後、槽液から減圧下、メタノールを留去した。残渣にエーテル50 mlを加え、エーテル可溶部を抽出した。本操作を3回くりかえした。エーテル不溶部を減圧下に乾燥し、 α -クロル- β -チオスルフォープロピオン酸メチルエステル・ナトリウム塩10.1 g (収率79%)を得た。

本品の構造は、赤外線吸収スペクトル、C¹³-NMRスペクトルで確認した。尚、赤外線吸収スペクトル(ヌショール中)は図1に示し、C¹³-

NMRスペクトル(重メタノール-重水中)は下表に一括して示した。

		ケミカルシフトの位置(δ)(TMSからの位置)	オフ・レゾナンスの結果
① 炭素	5.5 ppm		/
② 炭素	17.2 ppm	シングルレフト	
③ 炭素	5.6 ppm	ダブルレフト	
④ 炭素	3.9 ppm	トリプルレフト	

実施例2

α -クロルアクリル酸メチルエステル 6.0 g (0.05 モル) のメタノール 45 ml - 水 20 ml からなる溶液とチオ硫酸ナトリウム・5 水和物 12.4 g (0.05 g) のメタノール 45 - 水 45 ml からなる溶液を混合し、室温で 1 時間攪拌した。次いで、反応液を減圧下に濃縮乾固し、その残渣を実施例1と同様に処理して α -クロル- β -チオ

率 4.6 %)を得た。該結晶を塩酸溶液に溶解させ、活性炭で脱色処理した後に、水酸化ナトリウム溶液で中和晶析し、生成した結晶を濾取乾燥し、精製 α -シスチン 2.9 g を得た。

該結晶が、標品の α -シスチンと赤外線吸収スペクトル、アミノ酸アナライザー等の分析により、完全に一致することを確認した。

参考例2

α -クロルアクリル酸メチル 6.0 g (0.05 モル) のメタノール 45 ml - 水 20 ml からなる溶液とチオ硫酸ナトリウム・5 水和物 12.4 g (0.05 モル) のメタノール 45 ml - 水 45 ml からなる溶液を混合し、室温で 1 時間攪拌した。反応終了後、反応液を減圧下に濃縮し、残渣に濃アンモニア水 100 ml を加え封管下に 100 ℃ 100 分間加熱した。

次に反応液を減圧下濃縮し、脱アンモニアを行なつた後、得られた水溶液に 3.5 % 塩酸 20 ml と水を加え全体を 100 ml にし、100 ℃ で 6 時間

スルフォーブロピオン酸メチルエステル・ナトリウム塩 9.3 g (収率 73 %)を得た。

本品の構造を赤外線吸収スペクトル、NMRスペクトルで確認した。

参考例1

実施例1で得た α -クロル- β -チオスルフォーブロピオン酸メチルエステル・ナトリウム塩 9.0 g (0.035 モル) を水 80 ml にとかし、これに濃アンモニア水 100 ml を加え、室温で密封下に攪拌を 4 日間行なつた。次に反応液を減圧下濃縮し、脱アンモニアを行ない、残留水溶液に 3.5 % 塩酸 20 ml と水を加え、全体を 100 ml にした後に 100 ℃ で 6 時間、加熱還流を行なつた。シリカゲル薄層クロマトグラフィーにより、反応溶液中に、D L-シスチン及び未加水分解の S-スルフォーシスチンが存在する事を確認した。反応液を水酸化ナトリウム水溶液で pH 8 に調整し、室温で 1 晩攪拌を行なつた。生成沈殿した結晶を濾取し乾燥して粗 D L-シスチン 3.9 g (収

加熱還流を行なつた。実施例1と同様に反応溶液中にシスチン及び S-スルフォーシスチンの存在を確認した。

反応終了後、反応液を冷却したのち、バラトルエンスルホン酸・水和物 7.5 g を加えてかきまぜる。一度溶解した後 4 ℃ に冷やすとシスティントンレート 3.0 g が析出してくる。この結晶を濾取、乾燥ののちメタノール 40 ml に溶解し、トリエチルアミン 4.0 g を加えかきまぜると D L-システィン 1.2 g (収率 20 %) が結晶として析出した。標品の D L-システィンと赤外線吸収スペクトル、アミノ酸アナライザー等の分析が完全に一致することを確認した。

4 図面の簡単な説明

図1は α -クロル- β -チオスルフォーブロピオン酸メチルエステル・ナトリウム塩の赤外線吸収スペクトルを例示した図面である。

図 1

